

Bibliographic Fields**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁 (JP)

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報 (A)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11)【公開番号】

特開平10-59851

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 10- 59851

(43)【公開日】

平成10年(1998)3月3日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) March 3 days

Public Availability

(43)【公開日】

平成10年(1998)3月3日

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1998 (1998) March 3 days

Technical

(54)【発明の名称】

グアニジン化合物低下剤並びに水分及びカリウムイオン吸着剤

(54) [Title of Invention]

GUANIDINO COMPOUND DECREASE AGENT AND
MOISTURE AND POTASSIUM ION ADSORBENT

(51)【国際特許分類第6版】

A61K 31/78 AGZ

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

// A61M 1/14

A61K31 /78AGZ

I/36 545

//A61M1/14

【FI】

I/36545

A61K 31/78 AGZ

A61K31 /78AGZ

A61M 1/14

A61M1/14

I/36 545

I/36545

【請求項の数】

[Number of Claims]

7

7

【出願形態】

[Form of Application]

OL

OL

【全頁数】

[Number of Pages in Document]

9

9

Filing

【審査請求】

[Request for Examination]

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平8-256387

Japan Patent Application Hei 8- 256387

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成8年(1996)9月27日

1996 (1996) September 27*

Foreign Priority

(31)【優先権主張番号】

(31) [Priority Application Number]

特願平8-149072

Japan Patent Application Hei 8- 149072

(32)【優先日】

(32) [Priority Date]

平8(1996)6月11日

1996 (1996) June 11*

(33)【優先権主張国】

(33) [Priority Country]

日本(JP)

Japan (JP)

Parties**Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000149435

000149435

【氏名又は名称】

[Name]

株式会社大塚製薬工場

OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC. (DB
69-412-9032)

【住所又は居所】

[Address]

徳島県鳴門市撫養町立岩宇芥原115

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Tateiwa
*Kakaihara 115

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000000918

000000918

【氏名又は名称】

[Name]

花王株式会社

KAO CORPORATION (DB 69-053-5703)

【住所又は居所】

[Address]

東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

Tokyo Chuo-ku Nihonbashi Kayabacho 1-Chome 14-10

Inventors

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

米川 元樹

Yonegawa **

【住所又は居所】

[Address]

北海道札幌市中央区宮の森4条12丁目2番3
2号Hokkaido Sapporo City Chuo-ku Miya **4-rib 12 **second
32*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

山岡 一平

【住所又は居所】

徳島県鳴門市撫養町立岩字5枚144 ハイツフ
エニックスB202

(72)【発明者】

【氏名】

橋本 謙治

【住所又は居所】

徳島県鳴門市撫養町北浜字宮の東83番地

(72)【発明者】

【氏名】

坂下 栄治

【住所又は居所】

徳島県板野郡松茂町満穂字満穂開拓42番の
5

(72)【発明者】

【氏名】

郡 英明

【住所又は居所】

徳島県板野郡北島町北村字巻町四反地85—
23

(72)【発明者】

【氏名】

近藤 昭裕

【住所又は居所】

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研
究所内

(72)【発明者】

【氏名】

網屋 毅之

【住所又は居所】

和歌山県和歌山市湊1334 花王株式会社研
究所内

Agents

(74)【代理人】

[Name]

Yamaoka Ippei

[Address]

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Tateiwa
*5*144Heights Phoenix B202

(72) [Inventor]

[Name]

Hashimoto **

[Address]

Tokushima Prefecture Naruto City Muyacho Kitahama *Miy
**83address

(72) [Inventor]

[Name]

Sakashita Eiji

[Address]

Tokushima Prefecture Itano-gun Matsushigecho *ear **ear
425

(72) [Inventor]

[Name]

*Hideaki

[Address]

Tokushima Prefecture Itano-gun Kitajima-cho Kitamura
*****85- 23

(72) [Inventor]

[Name]

Kondo Akihiro

[Address]

Wakayama Prefecture Wakayama City Minato 1334Kao
Corporation (DB 69-053-5703) research laboratory *

(72) [Inventor]

[Name]

net *Takeshi *

[Address]

Wakayama Prefecture Wakayama City Minato 1334Kao
Corporation (DB 69-053-5703) research laboratory *

(74) [Attorney(s) Representing All Applicants]

【弁理士】

【氏名又は名称】

三枝 英二（外4名）

Abstract

(57)【要約】

【課題】

血液透析患者等の摂取水分、体内蓄積グアニノ化合物、カリウムイオンを血液透析によらず体外に排出できる経口投与剤を提供する。

【解決手段】

アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有するグアニノ化合物低下剤。

Claims

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有することを特徴とするグアニノ化合物低下剤。

【請求項 2】

アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有することを特徴とするグアニノ化合物低下剤及び水分吸着剤。

【請求項 3】

アクリル系吸水性樹脂(但しカリウム塩を除く)を有効成分として含有することを特徴とするグアニノ化合物低下剤、水分及びカリウムイオン吸着剤。

【請求項 4】

有効成分がアクリル酸もしくはメタクリル酸アルカリ金属塩系重合体である請求項1~3のいずれかに記載の低下又は吸着剤。

【請求項 5】

有効成分がアクリル酸もしくはメタクリル酸アルカリ土類金属塩系重合体である請求項1~3のいずれかに記載の低下又は吸着剤。

【請求項 6】

有効成分が自己架橋型アクリル酸金属塩系重合体である請求項1~3のいずれかに記載の低下又は吸着剤。

【請求項 7】

[Patent Attorney]

[Name]

Saegusa Eiji (*4 persons)

(57) [Abstract]

[Problems to be Solved by the Invention]

oral dosage agent which can discharge blood dialysis patient or other uptake moisture , inside the body compilation guanidino compound , potassium ion in outside the body with blood dialysis isoffered.

[Means to Solve the Problems]

guanidino compound decrease agent . which contains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient

[Claim (s)]

[Claim 1]

guanidino compound decrease agent . which designates that it contains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient as feature

[Claim 2]

guanidino compound decrease agent and moisture adsorption agent . which designate that itcontains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient as feature

[Claim 3]

guanidino compound decrease agent , moisture and potassium ion adsorbent . which designate that itcontains acrylic type water-absorbant resin (However potassium salt is excluded) as active ingredient as feature

[Claim 4]

Decrease or adsorbent . which is stated in any of Claim 1 ~3 where active ingredient is acrylic acid or methacrylic acid alkali metal salt polymer

[Claim 5]

Decrease or adsorbent . which is stated in any of Claim 1 ~3 where active ingredient is acrylic acid or methacrylic acid alkaline earth metal salt polymer

[Claim 6]

Decrease or adsorbent . which is stated in any of Claim 1 ~3 where active ingredient is self crosslinking type acrylic acid metal salt polymer

[Claim 7]

金属塩の少なくとも一部がカルシウム塩である
請求項 6 に記載の低下又は吸着剤。

Specification

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明はグアニジノ化合物低下剤、より詳しくは、血液透析を受ける急性及び慢性腎不全患者や、血液透析を受けるまでには至っていないが、腎機能低下により水分攝取の制限を受けている患者に経口投与して、該患者の体内に蓄積されたグアニジノ化合物を低下させ、同体内に蓄積される水分と共に、血液透析によるところなく体外に排出し且つ体内に蓄積されるカリウムイオンも除去可能な新しい作用を有するグアニジノ化合物低下剤に関する。

【0002】

【従来の技術】

ポリアクリル酸ソーダ等のアクリル系吸水性樹脂は、従来より、生理用品、おむつ、使い捨て雑巾等の衛生用品を始めとして、食品添加物、農芸用品等として用いられてきており、文献的にも消化性潰瘍治療剤(独国特許第 2412090 号)、止血及び創傷保護剤(特開昭 62-70318 号)、酒酔い防止剤(特開平 1-153643 号)等として利用できることが知られている。

【0003】

一方、腎機能が低下し、窒素、代謝老廃物、水分等の尿中に排泄されるべき物質が生体内に蓄積される、急性及び慢性の腎不全患者の治療、処置法としては、腎移植や CAPD(携行式腹膜透析)等も知られてはいるが、腎移植では腎提供者が少な過ぎ、CAPD では腹膜炎を併発しやすい欠点があることから、主として、血液透析に頼っているのが現状である。

【0004】

我が国腎疾患患者数は、50~60 万人といわれ、日本透析医学統計調査委員会は、1994 年末現在の我が国の慢性透析患者数が、143709 人であり、前年よりも 9411 人増加したと報告している。

Decrease or adsorbent, which is stated in Claim 6 where metal salt part is calcium salt at least

【Description of the Invention】

【0001】

【Technological Field of Invention】

As for this invention guanidino compound decrease agent, furthermore as for details, acute and chronic renal failure patient and blood dialysis which receive blood dialysis are received until, it has not reached, oral dosage doing in patient which receives restriction of the moisture uptake with renal function decrease, in inside the body of said patient with moisture which decreasing, compilation is done guanidino compound which compilation is done in same inside the body, with blood dialysis in outside the body only discharge also the potassium ion which compilation is done regards guanidino compound decrease agent which possesses removable new action in inside the body without thing.

【0002】

【Prior Art】

poly (sodium acrylate) or other acrylic type water-absorbant resin has been used, from until recently, with feminine hygiene goods, diaper, disposable rags or other hygiene product as beginning, as food additive, horticultural item etc literature it can utilize peptic ulcer therapeutic agent (German Patent No. 2412090 number), hemostasis and wound protective agent (Japan Unexamined Patent Publication Showa 62-70318 number), as sake becoming drunk preventing agent (Japan Unexamined Patent Publication Hei 1- 153643 number) etc, it is known that even.

【0003】

On one hand, renal function decreases, in nitrogen, metabolism aged waste matter, moisture or other urine substance which the excretion it should you do compilation is done in inside the body, also kidney transplant and CAPD (Carry-along type peritoneum dialysis) etc being known as treatment, remedy of renal failure patient of the acute and chronic, it enters, but among kidney transplant kidney donor to betoo little, with CAPD from fact that it is deficiency which is easy to accompany peritonitis, mainly, Fact that it depends on blood dialysis is present state.

【0004】

kidney disease patient number of our country is called 50 - 600,000 persons, Japan dialysis medicine statistics investigation committee, has reported that chronic dialysis patient number of 1994 end present our country, with 143709 people, 9411 people increased in comparison with previous

[0005]

之等の透析患者及び血液透析を受けるまでには至っていないが、腎機能低下により透析患者と同様の水分摂取の制限を受けている保存期の患者は、腎機能低下による水分等の体外排出が不能乃至困難であること及び透析患者の狭窄症は透析中に出現しやすく、透析直前の体液量が最も増加した時にも発作が誘発されやすいといわれていること等から、摂取水分量を厳しく制限されている。

その1日の許容水分摂取量は、ほぼ1リットル以内とされており、透析患者では次の血液透析までの間に摂取できる許容水分量は、体重の4~5%程度までに抑えられている現状にある。

しかして、この許容水分摂取量は、健常人が通常摂取する水分量の約半分程度に相当する。

この長期間に亘る厳しい水分管理は、透析患者に多大の精神的及び肉体的苦痛を与えるものであり、これが血液透析の最も重大な弊害のひとつとして挙げられる。

[0006]

また、上記透析患者の血液透析時間は、例えば2リットルの水分と代謝老廃物等を除去する場合で約3時間を要し、それ以上の水分除去には更に長時間を要する。

患者は、かかる血液透析を週に2~3回程度繰り返す必要があるため、時間的にも社会復帰が困難な現状にある。

[0007]

このように、現在、腎不全患者に適用されている血液透析は、該患者の生命維持に必須のものではあるが、多大の精神的苦痛等を伴うに加えて、長期の処置時間を要するものであり、それらを軽減できる新しい技術の開発が待ち望まれている。

[0008]

更に、透析患者等の腎不全患者においては、尿毒症の原因物質の一つとされている、例えはメチルグアニン、グアニノプロピオ酸、グアニジノ酸等のグアニジン化合物が体内に蓄積されるという重大な弊害がある。

year.

[0005]

Itaru or other dialysis patient and blood dialysis are received until, it has not reached. As for patient of retention period which receives therestriction of moisture uptake which is similar to dialysis patient with renal function decrease, with renal function decrease moisture or other outside the body discharge is easy to appear as for angina pectoris of thing and dialysis patient which are impossible to difficult in dialysis, when body fluid quantity immediately before the dialysis most increasing even, from fact that etc seizure is easy to be induced, uptake water content is restricted harshly.

As for approved water content where approved moisture uptake amount of 1 day is made within almost 1 liter, with dialysis patient uptake is possible between up to following blood dialysis, there is a present state which to 4~5% of weight is held down.

Therefore, this approved moisture uptake amount is suitable to approximately half extent of water content which healthy person does usually uptake.

Harsh water control where it extends to this long period, being a great emotional and something which gives physical pain in dialysis patient, this is listed as one of most serious adverse effect of blood dialysis.

[0006]

In addition, blood dialysis time of above-mentioned dialysis patient, approximately 3 hours are required with when moisture and metabolism aged waste matter etc of for example 2liter are removed, furthermore lengthy is required in moisture removal above that.

As for patient, because this blood dialysis in week 2~ thrice extent then necessity to repeat it is, even in temporal there is a present state whose society return is difficult.

[0007]

this way, presently, as for blood dialysis which is applied to the renal failure patient, they are necessary ones in life support of said patient, but being something which requires treatment time of long period great emotional pain etc is accompanied to in addition, can lighten those development of new technology is anticipated.

[0008]

Furthermore, it is made one of causing substance of urinemia regarding dialysis patient or other renal failure patient, there is a serious adverse effect that for example methyl guanidine, guanidino propanoic acid, guanidino butanoic acid or other guanidino compound compilation makes the inside the body.

また、メチルグアニジンには細胞毒性があり、グアニジノプロピオ酸には溶血作用があり、グアニジノ酢酸には中枢神経障害作用があり、之等それぞれの体内蓄積によれば、各種疾患の罹病のおそれがある。

[0009]

このうち、メチルグアニジンは血液透析により血中の濃度低下を図ることが可能であるが、臓器内濃度は血液透析でも容易に低下しない。

また、グアニジノプロピオ酸及びグアニジノ酢酸は血液透析でもその血中及び臓器内濃度を殆ど低下させることはできない。

[0010]

このように、血液透析は、水分除去以外に、代謝老废物、毒性物質等の除去を目的として行なわれるものではあるが、体内に蓄積する毒性物質等の種類によつては之等を充分に除去できるものではなく、これに代わるか又はこれを補い得る技術の開発もまた望まれている。

[0011]

加えて、一般に血液透析患者にあつては、発熱、感染、摂食不良等が起こると、細胞質や自己蛋白の崩壊により、細胞外にカリウムイオンが移行し、経口によるカリウムの摂取を行なわずとも、容易に高カリウム血症が惹起され、四肢知覚障害、嘔吐、下痢、乏尿、筋脱力感、弛緩性筋麻痺、代謝性アシドーシス、呼吸筋麻痺、呼吸困難、不整脈等の症候を出現させる場合のあることが知られている。

従つて、従来、かかる透析患者には、カリウム吸着剤の投与がよく行なわれているが、公知のカリウム吸着剤は副作用として便秘を伴う欠点があり、その改善も求められている。

[0012]

【発明が解決しようとする課題】

従つて、本発明の目的は、血液透析患者等が摂取した水分、体内に蓄積されるグアニジノ化合物及びカリウムイオンを、血液透析によらずとも、体外に排出できる新しい技術、殊に、かかる体外排出を可能とする経口投与剤を提供する点にある。

In addition, there is a cell toxicity in methyl guanidine, there is a hemolytic action in the guanidino propanoic acid, there is central nerve damage action in guanidino butanoic acid, Itaru etc according to the respective inside the body compilation, there is a possibility of contraction of various disease.

[0009]

Inside this, as for methyl guanidine it is possible to assure concentration decrease of blood, with blood dialysis, but concentration inside organ does not decrease easily even with blood dialysis.

In addition, as for guanidino propanoic acid or guanidino butanoic acid blood or concentration inside organ it is not possible even with blood dialysis almost to decrease.

[0010]

this way, as for blood dialysis, other than moisture removal it is something which is removed metabolism aged waste matter, toxicity substance or other, as objective, but with toxicity substance or other types which the compilation is made inside the body it is not something which can remove Itaru etc in satisfactory, it substitutes to this or also development of the technology which can supply this is desired and.

[0011]

In addition, there being generally a blood dialysis patient, when heating, infection, feeding deficiency etchappens, potassium ion to move to extracellular due to collapse of the cytoplasm and self protein, also without doing uptake of potassium with oral, high potassium blood symptom to be caused easily, four limbs perceptual dysfunction, vomiting, diarrhea, * urine, muscle deviation from power impression, relaxation characteristic muscle paralysis, metabolic acidosis, breath muscle paralysis, breath difficulty. It has been known arrhythmia or other symptom that it has case where it appears.

Therefore, until recently, dosage of potassium adsorbent is well done in this dialysis patient, but as for potassium adsorbent of public knowledge there is a deficiency which accompanies constipation as side effect, also improvement is sought.

[0012]

【Problems to be Solved by the Invention】

Therefore, as for objective of this invention, blood dialysis patient etc guanidino compound or potassium ion which compilation make moisture, inside the body which uptake is done, also without depending on blood dialysis, in outside the body it can discharge new technology, in particular, there is a point which offers oral dosage agent which makes outside the body discharge which uptake possible.

[0013]

本発明者は、上記目的より鋭意研究の結果、從来より、衛生用品等に用いられているある種の吸水性樹脂が、これを患者に経口摂取させるときには、体内に蓄積されたグアニジノ化合物を低下させ、且つ水分と同時にカリウムイオンをも吸着して、体外に排出させ得る作用を発揮し、上記作用を發揮する投与量での経口投与は安全性に優れていますことを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

[0014]

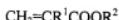
【課題を解決するための手段】

本発明によれば、アクリル系吸水性樹脂を有効成分として含有することを特徴とするグアニジノ化合物低下剤、特にグアニジノ化合物低下剤及び水分吸着剤並びにグアニジノ化合物低下剤、水分及びカリウムイオン吸着剤が提供される。

[0015]

【発明の実施の形態】

本発明低下及び吸着剤において有効成分とする上記アクリル系吸水性樹脂に含まれる好ましい一つの例としては、一般式



〔式中 R^1 は水素原子又はメチル基、 R^2 は水素原子又は金属原子を示す。〕で表されるアクリル系モノマーを必須構成単位として含む重合体及び該重合体の架橋体から選ばれるものを例示することができます。

[0016]

ここで金属塩を形成する金属としては、ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属を例示できる。

[0017]

上記好ましいアクリル系吸水性樹脂には、アクリル酸系重合体、アクリル酸金属塩系重合体、メタクリル酸系重合体及びメタクリル酸金属塩系重合体が含まれ、之等各重合体は、その架橋型であってもよい。

之等の内では、ポリアクリル酸もしくはポリアクリ

the body discharge which catches possible.

[0013]

these inventors , when from above-mentioned objective result of diligent research ,water-absorbant resin of a certain kind which from until recently, is used for the hygiene product etc, this oral uptake making patient , guanidino compound which compilation makes inside the body decreasing, at same time simultaneously with the moisture even shows action which potassium ion can adsorb, can dischargein outside the body , oral dosage with dose which shows above-mentioned action discoveredfact that it is superior in safety , this invention reached tocompletion here.

[0014]

[Means to Solve the Problems]

According to this invention , guanidino compound decrease agent , especially guanidino compound decrease agent and moisture adsorption agent and guanidino compound decrease agent , moisture and the potassium ion adsorbent which designate that it contains acrylic type water-absorbant resin as active ingredient asfeature are offered.

[0015]

[Embodiment of the Invention]

As example of desirable one where it is included in theabove-mentioned acrylic type water-absorbant resin which is made active ingredient in this invention decrease and adsorbent , General Formula



It is possible to illustrate those which are chosen from crosslinked article of polymer and said polymer which include acrylic type monomer which is displayedwith {As for $\text{R}^{\substack{\text{sup} \\ 1}}$ in Formula as for hydrogen atom or methyl group , $\text{R}^{\substack{\text{sup} \\ 2}}$ hydrogen atom or metal atom is shown. } as necessary constituting unit .

[0016]

sodium , potassium , lithium or other alkali metal , calcium , magnesium or other alkaline earth metal can be illustrated as metal which forms metal salt here.

[0017]

acrylic acid type polymer , acrylic acid metal salt polymer , methacrylate-based polymer and methacrylic acid metal salt polymer are included in descriptionabove desirable acrylic type water-absorbant resin , each polymer such as Itaru is good even with the crosslinking type .

Inside Itaru or other , crosslinked product of polyacrylic acid

リル酸アルカリ金属塩の架橋物が好適であり、更に該架橋物の一部がカルシウム塩の形態を有しているものが最適である。

[0018]

また、上記架橋物には、何等の架橋剤を用いることなく得られた自己架橋体及び通常汎用される各種の架橋剤を用いて常法に従い架橋された架橋体が含まれる。

[0019]

上記架橋剤としては、多価アリル類、多価ビニル類、多価エポキシ類、ハロエポキシ類、多価アルコール類、多価アミン類、ヒドロキシビニル類等の各種のものを利用することができます。

代表的な架橋剤としては次のものを例示できる。

[0020]

多価アリル類:N,N-ジアリルアクリラミド及びN,N-ジアリルメタクリラミド(之等を「N,N-ジアリル(メタ)アクリラミド」と表記する、以下同じ)、ジアリルアミン、ジアリルメタクリラミン、ジアリルフレート、ジアリルマレート等の多価アリル系化合物。

[0021]

多価ビニル類:ジビニルベンゼン、N,N'-メチレンビス(メタ)アクリラミド、エチレンジコールジ(メタ)アクリレート及びポリエチレンジコールジ(メタ)アクリレート(之等を「(ポリ)エチレンジコールジ(メタ)アクリレート」と表記する、以下同じ)、(ポリ)プロピレンジコールジ(メタ)アクリレート、トリメチロールプロパントリグリジルエーテル、(ポリ)グリセリンポリグリジルエーテル等のポリエポキシ化合物。

[0022]

多価エポキシ類:(ポリ)エチレンジコールジグリジルエーテル、(ポリ)プロピレンジコールジグリジルエーテル、グリセリン-1,3-ジグリジルエーテル、トリメチロールプロパントリグリジルエーテル、(ポリ)グリセリンポリグリジルエーテル等のポリエポキシ化合物。

[0023]

ハロエポキシ類:エピクロルヒドリン、 α -メチルクロルヒドリン等。

[0024]

多価アルコール類:(ポリ)グリセリン、(ポリ)エチ

or polyacrylic acid alkali metal salt beingideal, furthermore those where portion of said crosslinked product has had form of calcium salt is optimum .

[0018]

In addition, crosslinked article which crosslinking is done is included in theabove-mentioned crosslinked product in accordance with conventional method self crosslinked article which isacquired without using no or other crosslinking agent and making use of various crosslinking agent whichusually general purpose are done.

[0019]

As above-mentioned crosslinking agent , polyvalent allyl , polyvalent vinyl , polyvalent epoxy , the halo- epoxy , polyhydric alcohol , polyvalent amine and hydroxy vinyl or other various ones can be utilized.

Following ones can be illustrated as representative crosslinking agent .

[0020]

polyvalent allyl :N, N- diallyl acrylamide and N, N- diallyl methacrylamide (Itaru etc is done "N, N- diallyl (meth) acrylamide " with transcription , following same), diallyl amine , diallyl methacryl amine , diallyl phthalate , diallyl malate or other polyvalent allyl compound .

[0021]

polyvalent vinyl :divinyl benzene , N, N*-methylene screw (meth) acrylamide , ethyleneglycol di (meth) acrylate and polyethylene glycol di (meth) acrylate (Itaru etc is done "(poly) ethyleneglycol di (meth) acrylate " with transcription , following same), (poly) propylene glycol di (meth) acrylate , tri metalol propane triacrylate or other polyvalent vinyl compound .

[0022]

polyvalent epoxy :(poly) ethyleneglycol diglycidyl ether , (poly) propylene glycol diglycidyl ether , glycerine -1, 3-diglycidyl ether , trimethylolpropane triglycidyl ether , (poly) glycerine polyglycidyl ether or other poly epoxy compound .

[0023]

halo- epoxy :epichlorohydrin , α l -methyl chlorhydrin etc.

[0024]

polyhydric alcohol :(poly) glycerine , (poly)

レンゲリコール、トリメチロールプロパン、ペンタエリスリトール等。

[0025]

多価アミン類:エチレンジアミン等。

[0026]

更に、上記アクリル酸系重合体、アクリル酸金属塩系重合体、メタクリル酸系重合体及びメタクリル酸金属塩系重合体には、アクリル酸及びメタクリル酸のそれぞれのホモポリマー以外に、之等のコポリマー、之等各モノマーとそれらと共に重合可能な他のモノマー-やグラフト重合可能なポリマーとのコポリマーも包含され、かかるコポリマーは、ランダム重合体であっても、ブロック重合体、グラフト重合体であってもよい。

[0027]

ここで、(メタ)アクリル酸と共重合可能な他のモノマーとしては、例えばビドロキシエチル(メタ)アクリレート、(メキシ)ポリエチレンジリコール(メタ)アクリレート、グリセリン(メタ)アクリレート、グリコシルエチル(メタ)アクリレート等のアクリル(メタ)アクリレート類;N,N-ジメチルアクリラミド、アクリラミド等のアクリラミド系化合物;マレイン酸及びその金属塩、イタコン酸及びその金属塩等のカルボン酸系化合物;2-アクリラミド-2-メチルプロパン/スルホン酸及びその金属塩、ビニルスルホン酸及びその金属塩、ステレンスルホン酸及びその金属塩等のスルホン酸系化合物;その他N-ビニルビロドリン等を例示できる。

[0028]

また、(メタ)アクリル酸とグラフト重合可能なポリマーとしては、例えば澱粉、カラギーナン、アガロース、カルボキシメチルセルロース等の親水性多糖類等を例示できる。

[0029]

上記各種の吸水性樹脂は、一部市販されており、また通常の方法により製造することができる。

一般的な製造方法としては、例えばモノマー水溶液中でモノマーを重合させる方法(水溶液重合)、非水系有機溶剤中でモノマー水溶液の懸濁液をつくり、これを重合させる方法(逆相懸濁重合)、ポリマー水溶液を架橋剤を用いて架橋する方法(ポリマー架橋方法)等が知られており、本発明に利用する吸水性樹脂は、かかるいすれの方法によるものであってもよい。

ethyleneglycol, trimethylpropane, pentaerythritol etc.

[0025]

polyvalent amine : ethylenediamine etc.

[0026]

Furthermore, other than respective homopolymer of acrylic acid and methacrylic acid, copolymer of each monomer and those and also copolymerizable other monomer and graft polymerizable polymer suchas Itaru or other copolymer and Itaru are included in above-mentioned acrylic acid type polymer , acrylic acid metal salt polymer , methacrylate-based polymer and methacrylic acid metal salt polymer , this copolymer , with random polymerization body and is goodwith block polymer , graft polymer .

[0027]

Here, for example hydroxyethyl (meth) acrylate , (methoxy) polyethylene glycol (meth) acrylate , glycerine (meth) acrylate , glycosyl ethyl (meth) acrylate or other alkyl (meth) acrylate , N,N- dimethyl acrylamide , acrylamide or other acrylamide compound ;maleic acid and its metal salt , itaconic acid and its metal salt or other carboxylic acid type compound ;2-acrylamide -2- methyl propane sulfonic acid and its metal salt , vinyl sulfonic acid and its metal salt , styrene sulfonic acid andits metal salt or other sulfonic acid type compound ; in addition N- vinyl pyrrolidone etc can be illustrated as (meth) acrylic acid and copolymerizable other monomer .

[0028]

In addition, for example starch , carageenan , agarose , carboxymethyl cellulose or other hydrophilicity polysaccharide etc can be illustrated as (meth) acrylic acid and the graft polymerizable polymer .

[0029]

Above-mentioned various water-absorbant resin can be marketed, part can produce inaddition with conventional method .

As general manufacturing method , method which polymerizes monomer in for example monomer aqueous solution (aqueous solution polymerization),suspension of monomer aqueous solution is made in nonaqueous system organic solvent , method whichpolymerizes this (reverse phase suspension polymerization),polymer aqueous solution method (polymer crosslinking method) etc which crosslinking isdone is known making use of crosslinking agent , water-absorbant resin which is utilized in this

【0030】

特に、本発明有効成分として好適なもの一つである自己架橋型アクリル酸アルカリ金属塩系重合体は、水溶性ラジカル重合開始剤を用いて、アクリル酸アルカリ金属塩の高濃度水溶液を有機溶剤に懸濁、分散させて重合(逆相懸濁重合)させることにより製造される(例えば特公昭54-30710号公報参照)のが好適である。

【0031】

また、本発明有効成分として特に好適なもの一つであるアルカリ金属原子の一部をカルシウムに置換した、自己架橋型アクリル酸金属塩系重合体は、例えばアクリル酸アルカリ金属塩とアクリル酸カルシウム塩の高濃度水溶液を有機溶剤に懸濁、分散させて重合させることにより、或いはより好ましくは、前記方法に従い得られる自己架橋型アクリル酸アルカリ金属塩の水膨潤ポリマーに塩化カルシウム水溶液を徐々に加えて、対イオン交換を行なうことにより、製造することができる。

【0032】

かくして、本発明グアニジノ化合物低下剤の有効成分として利用できるアクリル系吸水性樹脂を製造できる。

【0033】

本発明に特に好適な上記アクリル系樹脂としては、例えば生理食塩水吸水能(1g 当たりの生理食塩水の吸水量(ml))が、5-100 程度、より好ましくは15-70 程度のものを例示できる。

【0034】

本発明グアニジノ化合物低下剤は、上記の如くして得られるアクリル系吸水性樹脂を、入手される通常の形態、例えば粉末状、パウダー状、微粉末状、ビーズ状、フレーク状、ゲル状等の形態で、グアニジノ化合物の低下、水分、カリウムイオンの吸着除去を必要とする患者に経口投与することができ、また通常の経口投与剤と同様に、汎用される賦形剤等の医薬担体を用いて、錠剤、顆粒剤、カプセル剤等の適宜の形態に賦形して用いることもできる。

【0035】

invention with this any method is good thing.

【0030】

Especially, as for self crosslinking type acrylic acid alkali metal salt polymer which is a one of preferred ones as this invention active ingredient, suspension, dispersing high concentration aqueous solution of acrylic acid alkali metal salt to the organic solvent making use of water solubility radical polymerization initiator, (for example Japan Examined Patent Publication Sho 54-30710disclosure reference) it is ideal to be produced bypolymerizing (reverse phase suspension polymerization).

【0031】

In addition, portion of alkali metal atom which is a one of especially preferred ones as this invention active ingredient was substituted in calcium, self crosslinking type acrylic acid metal salt polymer, the high concentration aqueous solution of for example acrylic acid alkali metal salt and acrylic acid calcium salt suspension, dispersing to the organic solvent, adding calcium chloride aqueous solution to water swelling polymer of self crosslinking type acrylic acid alkali metal salt which is acquired bypolymerizing, or in accordance with more preferably, aforementioned method gradually, It can produce by exchanging counterion.

【0032】

acrylic type water-absorbant resin which it can utilize this way, as active ingredient of this invention guanidino compound decrease agent can be produced.

【0033】

amount of absorbed water (ml) of physiological saline of per gram , 5 - 100, can illustrate those of more preferably 15-70 extent. In this invention as especially preferred above-mentioned acrylic resin , for example physiological saline water absorbing ability

【0034】

As for this invention guanidino compound decrease agent , as though it is a description above, doing with conventional form , for example powder , powder , fine powder , beads , flake , gel or other form which acrylic type water-absorbant resin which is acquired, is procured, it is possible, in addition in same way as conventional oral dosage agent , oral dosage tomake patient which needs adsorptive elimination of decrease and moisture , potassium ion of the guanidino compound forming it makes tablets , granule , capsules or other appropriate form making use of the diluting agent or other pharmaceutical support which general purpose is done, and it is possible also to use.

【0035】

その投与量は、これを投与される血液透析患者及び保存期の患者の摂取した水分量に応じて任意に決定でき、特に制限されるものではない。

例えば、700ml の水分を摂取した患者に本発明低下剤を適用する場合には、1 日に有効成分量約 5-20g 程度の範囲するのによく、この経口投与によって、上記摂取水分の約半量を吸着保持して体外に排泄でき、同時に体内に蓄積されるグアニジノ化合物を低下させ且つカリウムイオンをも吸着保持して体外に排出させることができる。

【0036】

勿論、上記有効成分は、それ自体從来より消化性潰瘍治療薬や止血剤等として提案されているように、これを生体に適用しても毒性の実質的ない安全性を有するものであり、また、本発明に従う経口投与によっても、実質的に体内に吸収されることなく、従ってその適用による安全性は保証されている。

【0037】

かくして、本発明グアニジノ化合物低下剤の利用によれば、上記血液透析患者等の水分管理を容易なものとし、また血液透析時間を短縮させることができ、之等に伴われる患者の肉体的及び精神的苦痛を非常に軽減することができる。

【0038】

【実施例】

以下、本発明を更に詳しく説明するため、本発明において有効成分として利用する吸水性樹脂の製造法を製造例として挙げ、次いで本発明グアニジノ化合物低下剤の処方例及びこれを用いた試験例を挙げる。

【0039】

【製造例 1】

ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の製造搅拌機、遠流冷却器、滴下漏斗、窒素ガス導入管を付した 5000ml の 4 口ロフラスコに、シクロヘキサン 1600ml とソルビタンモノステアレート 16.32g を仕込み、窒素ガスを吹き込んで溶存酸素を追い出しつつ、75 deg C まで昇温した。

Be able to decide dose , in option this uptake of patient of blood dialysis patient and retention period which are prescribed accordingto water content which is done, it is not something which especially isrestricted.

When this invention decrease agent is applied to patient which uptake does moisture of for example 700ml , to be good, to make range of amount of active ingredient approximately 5 - 20 g extent in 1 day , with this oral dosage ,adsorbing keeping approximately half of above-mentioned uptake moisture ,excretion be able to make outside the body , Decreasing, and adsorbing keeping also potassium ion it can discharge the guanidino compound which compilation makes simultaneously inside the body in outside the body .

【0036】

Of course, as for above-mentioned active ingredient , as proposed, from that itself until recently as peptic ulcer therapeutic agent and hemostasis agent etc applying this to organism , being something which possesses safety whichsubstantially does not have toxicity , in addition, there are nottimes when it is absorbed substantially in inside the body even with the oral dosage which you follow this invention , Therefore safety is guaranteed with application.

【0037】

This way, according to utilization of this invention guanidino compound decrease agent,physical and emotional pain of patient where it designates theabove-mentioned blood dialysis patient or other water control as easy ones, it is possible, is accompanieditaru etc in addition to shorten blood dialysis time, can be lightened to the unusual .

【0038】

【Working Example (s)】

In order below, furthermore to explain this invention in detail, regardingto this invention, you list production method of water-absorbant resin which it utilizes as the active ingredient next you list formulation example of this invention guanidino compound decrease agent and as the Production Example , Test Example which uses this.

【0039】

【Production Example 1】

While inserting in 4 -neck flask , cyclohexane 1600ml and sorbitan mono stearate 16.32g of 5000 ml which attach, blowing nitrogen gas and expelling dissolved oxygen , temperature rise itdid production stirrer , reflux condenser , dropping funnel , nitrogen inlet tube of sodium polyacrylate crosslinked article to 75 deg C.

[0040]

別のフラスコに、80%アクリル酸 510g を外部より冷却しつつ加え、30%NaOH 水溶液 544g を加えて中和し、ついで、過硫酸カリウム 1.62g を溶解した後、窒素ガスを吹き込んで水溶液に溶存する酸素を除去した。

[0041]

フラスコ内容物を、上記 4 つ口フラスコに 1 時間を要して滴下し、重合反応を行なわせた。

シクロヘキサンを減圧下に留去し、残った膨潤ポリマーを 80~100 deg C で減圧下に乾燥した。

シクロヘキサン 300ml を用いて回収した架橋ポリマーを 2 回洗浄して、ソルビタンモノステアレートを除去した。

[0042]

かくて得られた架橋ポリマー 1g 当たりの生理食塩水吸水能は、53(g) であった。

以下、このポリマーを「ポリマー A」とする。

[0043]

同様にして、架橋ポリマー 1g 当たりの生理食塩水吸水能 48(g) のポリマー (ポリマー B) 及び同 58 (g) のポリマー (ポリマー C) を得た。

[0044]

【製造例 2】

ポリアクリル酸架橋体の製造製造例 1 で得られたポリアクリル酸ナトリウム 50g を、塩酸 77.5g の水溶液 15 リットル中に搅拌しながら加えた後、2 日間放置して、ナトリウムイオンを水素イオンに置換させた。

得られたポリマーを滤過して回収し、イオン交換水で洗浄後、3 リットルのイオン交換水に加えてスラリー状とし、このスラリーから水と塩酸を蒸発留去して、乾燥したポリマーを得た。

これを「ポリマー D」とする。

[0045]

得られたポリマー中の Na 含量は、530ppm であり、ポリマー中のアクリル酸ナトリウムは、99% 以上がアクリル酸に変換された。

[0046]

このものの生理食塩水吸水能は 1(g) であった。

[0040]

While in another flask , cooling 80% acrylic acid 510g from outside , it added, itneutralized including 30% NaOHaqueous solution 544g, next, after melting potassium persulfate 1.62g, itblew nitrogen gas and it removed oxygen which dissolves in aqueous solution .

[0041]

flask contents , requiring 1 hour in description above 4 -neck flask , itdripped, made polymerization reaction do.

cyclohexane was removed under vacuum , swelling polymer which remains with 80- 100 deg C was dried under vacuum .

twice washing crosslinked polymer which recovers making use of cyclohexane 300ml , itremoved sorbitan mono stearate .

[0042]

physiological saline water absorbing ability of crosslinked polymer per gram which it acquires in this way was 53 (g) .

Below, this polymer is done "polymer A " with.

[0043]

To similar, polymer of physiological saline absorption ability 48 (g) of crosslinked polymer per gram (polymer B) and polymer (polymer C) of same 58 (g) was acquired.

[0044]

[Production Example 2]

While agitating sodium polyacrylate 50g which is acquired with production Production Example 1 of polyacrylic acid crosslinked article , in aqueous solution 15liter of hydrochloric acid 77.5g after adding, 2 day leaving,it substituted sodium ion in hydrogen ion .

Filtering polymer which it acquires, it recovered, after washing, itmade slurry with deionized water in addition to deionized water of 3 liter ,from this slurry it evaporated removed water and hydrochloric acid , itacquired polymer which is dried.

This is done "polymer D " with.

[0045]

As for Nacontent in polymer which it acquires, with 530 ppm , asfor sodium acrylate in polymer , 99% or more was converted to acrylic acid .

[0046]

This physiological saline water absorbing ability was 1 (g) .

[0047]

【製造例 3】

ポリアクリル酸カルシウム架橋体の製造
製造例 1 で得られたポリアクリル酸ナトリウム 100g を、5 リットルのイオン交換水中に投入して吸水させ、これに攪拌しながら 0.2M の塩化カルシウム水溶液 2.4 リットルを滴下して、所望のポリマーを得た。

これを「ポリマーE」とする。

[0048]

該ポリマーEは、原料ポリマー中のアクリル酸ナトリウム 90%以上がアクリル酸カルシウムに変換されたものであり、このものの生理食塩水吸水能は 18.5(g) であった。

[0049]

【製造例 4】

ポリメタクリル酸ナトリウム架橋体の製造

製造例 1

において、80%アクリル酸の代わりに 70%メタクリル酸 714g を用い、これを冷却しつつ、30%NaOH544g 水溶液中で中和し、次いで、メチレンビスアクリラミド(架橋剤)0.04g と過硫酸カリウム 1.63g を溶解した後、窒素ガスを吹き込み、水溶液内に溶存する酸素を除去する以外は、同一操作を行なって、所望のポリマーを得た。

これを「ポリマーF」とする。

[0050]

このものの生理食塩水吸水能は 47(g) であった。

[0051]

【製造例 5】

ポリメタクリル酸架橋体の製造
製造例 2 において、ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の代わりに
製造例 4 で得られたポリメタクリル酸ナトリウム
架橋体 55g を用いる以外は、同様にして、所望の
ポリマーを得た。

これを「ポリマーG」とする。

[0052]

このものの生理食塩水吸水能は 31(g) であった。

[0053]

【製造例 6】

[0047]

[Production Example 3]

Throwing sodium polyacrylate 100g which is acquired with production Production Example 1 of the calcium polyacrylate crosslinked article , in deionized water of 5 liter , absorbed water doing, while agitating inthis, dripping calcium chloride aqueous solution 2.4liter of 0.2 M, it acquired desired polymer .

This is done "polymer E " with.

[0048]

As for said polymer E, being something where sodium acrylate 90% or more in starting material polymer isconverted to acrylic acid calcium , as for this physiological saline water absorbing ability they were 18.5 (g) .

[0049]

[Production Example 4]

Production of sodium polymethacrylate crosslinked article

Production Example 1

Putting, while cooling this in place of 80% acrylic acid making use of 70%methacrylic acid 714g, it neutralized in 30% NaOH544aqueous solution , next, methylene bis acrylamide (crosslinking agent) 0.04 g andafter melting potassium persulfate 1.63g, nitrogen gas other than removing recording and oxygen which dissolves inside aqueous solution , operating similarly, itacquired desired polymer .

This is done "polymer F " with.

[0050]

This physiological saline water absorbing ability was 47 (g) .

[0051]

[Production Example 5]

In production Production Example 2 of poly methacrylic acid crosslinked article , other than using sodium polymethacrylate crosslinked article 55g whichin place of sodium polyacrylate crosslinked article is acquired with Production Example 4, desired polymer wasacquired to similar.

This is done "polymer G " with.

[0052]

This physiological saline water absorbing ability was 31 (g) .

[0053]

[Production Example 6]

ポリメタクリル酸カルシウム架橋体の製造

製造例 3

において、ポリアクリル酸ナトリウム架橋体の代わりに製造例 4 で得られたポリメタクリル酸ナトリウム架橋体 110g を用いる以外は、同様にして、所望のポリマーを得た。

これを「ポリマーH」とする。

【0054】

このものの生理食塩水吸水能は 20(g)であった。

【0055】

【製造例 7】

ポリアクリル酸ナトリウム+カルシウム架橋体(Na/Ca=3/1)の製造

製造例 1

において、30%NaOH 水溶液 544g を用いて中和する代わりに、30%NaOH 水溶液 408g を用いて中和し、また Ca(OH)2126g とイオン交換水 150g からなる懸濁液による中和を行なう以外は、同様にして、所望のポリマーを得た。

これを「ポリマーI」とする。

【0056】

このもののカルシウム置換度は 25%であり、生理食塩水吸水能は 43(g)であった。

【0057】

処方例	】	力	ブセル剤の製造
formulation example	>	[ka]	Production of [puseru] agent

ムの自己架橋体(中和度:72%、吸水能:53、ポリマーA)を、所望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、1 カプセル当たりその 250mg 含有する硬質ゼラチンカプセル 1000 個を調製した。

【0058】

処方例2】	力	ブセル剤の製造
formulation example 2*	[ka]	Production of [puseru] agent

リル酸カルシウムの自己架橋体(中和度:70%、吸水能:18.5、ポリマーB)を均一に混合して、所

Production of poly methacrylic acid calcium crosslinked article

Production Example 3

Putting, other than using sodium polymethacrylate crosslinked article 110 g which in place of sodium polyacrylate crosslinked article itacquires with Production Example 4, it acquired desired polymer to similar.

This is done "polymer H " with.

【0054】

This physiological saline water absorbing ability was 20 (g).

【0055】

【Production Example 7】

Production of sodium polyacrylate +calcium crosslinked article (Na/Ca =3/1)

Production Example 1

Putting, instead of neutralizing making use of 30% NaOHaqueous solution 544g, itneutralized making use of 30% NaOHaqueous solution 408g, in addition other thanneutralizing with Ca (OH) >2</>SB>126g and suspension which consists of deionized water 150g, it acquired desired polymer to similar.

This is done "polymer I " with.

【0056】

As for this calcium degree of substitution with 25%, as for physiological saline water absorbing ability they were 43 (g).

【0057】

self crosslinked article (degree of neutralization :72%, water absorbing ability :53, polymer A) of [mu], being filled in gelatin capsule for oral dosage whichpossesses desired dimension , per 1 capsule 250 mg hard gelatin capsule 1000 which iscontained it manufactured.

【0058】

処方例2】	力	ブセル剤の製造
formulation example 2*	[ka]	Production of [puseru] agent

Mixing self crosslinked article (degree of neutralization :70%, water absorbing ability :18.5, polymer B) of jp9 jp11 acid

望の寸法を有する経口投与用ゼラチンカプセルに充填して、1カプセル当たりポリマーAの150mg及びポリマーBの150mgをそれぞれ含有する硬質ゼラチンカプセル 1000 個を調製した。

【0059】

【薬理試験例 1】7週齢の SD 系雄性ラット(日本チャーマースリバー社産)を 1 群 6-8 匹に分け、1 日目の午前中に全ラットにつき腎臓全摘出手術を行なった。

即ち、ネンブタール麻酔下でラットの両背側面を除毛し、肋骨端で腹壁を背腹切開した。

脂肪組織に包まれた腎臓を引き出し、腎動脈、腎静脈尿管を結紮した後、腎臓を切除し、腹壁と皮膚の切開部を縫合した。

【0060】

供試薬剤としてのポリマーA を市販のシソ油に懸濁させ、300mg/ml の投与液を作成した。

一回の投与量は 1ml とした。

投与は 1 日目の午後 8 時、2 日目の午前 8 時、午後 2 時、午後 8 時及び 3 日目の午前 8 時の合計 5 回、それぞれ水 10ml、次いで上記供試薬剤の懸濁液 1ml を胃ゾンテを用いて経口的に実施した。

最終投与後、各ラット屠殺し、採血後、解剖した(実験群)。

【0061】

また水 10ml を摂取させ、次いで上記供試薬剤の懸濁液に代えて供試薬剤を含まないシソ油のみ 1ml を同様にして投与した上記腎臓摘出ラットからなる対照群を作成した。

【0062】

更に、正常ラット(腎臓摘出手術を行なっていないラット)に水を自由摂取させ、次いで上記供試薬剤の懸濁液に代えて供試薬剤を含まないシソ油のみ 1ml を同様にして投与した参考群を設けた。

【0063】

尚、実験期間中、各群のラットには自由摂餌させたが、摂水量は上記経口投与による負荷量のみとした。

calcium to uniform, being filled in the gelatin capsule for oral dosage which possesses desired dimension, per 1 capsule 150 mg of polymer A and hard gelatin capsule 1000 which contains 150 mg of polymer B respectively it manufactured.

[0059]

{pharmacological test Example 1 } SD male rat (Japan [charausrubaa] corporation product) of 7 weeks old was divided into 1 set 6-8animals , kidney all avulsion surgery was done during morning of 1 st day concerning all rat .

Namely, both backside side of rat depilation was done under the Nembutal narcotic , abdominal wall spine fore-edge incision was done in rib edge.

kidney which was wrapped in fat tissue after ligature doing the drawer , renal artery , kidney vein ureter , kidney was excised, incision of abdominal wall and skin wasdone suture .

[0060]

Suspension designating polymer A as test chemical as commercial perilla oil , itdrew up dosage liquid of 300 mg/ml .

one-time dose made 1 ml .

Dosage in afternoon of 1 st day o'clock of 8, morning of 2 nd day o'clock of 8, in afternoon o'clock of 2, in afternoon o'clockof 8 and morning of 3 rd day total 5 time of o'clock of 8, therespective water 10 ml , next executed suspension 1ml of theabove-mentioned test chemical in oral making use of stomach [zonte] .

After final administration , each rat slaughter it did, after blood drawing , dissected (experiment group).

[0061]

In addition uptake doing water 10 ml , replacing to suspension of above-mentioned test chemical next, only perilla oil which does not include test chemical it drew up control group which consists of theabove-mentioned kidney avulsion rat which prescribes 1 ml in same way.

[0062]

Furthermore, free uptake doing water in normal rat (rat which does not do kidney avulsion surgery),replacing to suspension of above-mentioned test chemical next, only the perilla oil which does not include test chemical it provided reference groupwhich prescribes 1 ml in same way.

[0063]

Furthermore in experiment period , free taking the bait it did to rat of eachgroup, but Osamu water amount made only load with theabove-mentioned oral dosage .

[0064]

上記実験において、各群のラットの実験前(懸濁液投与前)体重及び実験終了後(3日目の午後2時における最終投与後解剖前)体重をそれぞれ測定した。

また、体中水分率を以下の方法により測定した。

[0065]

即ち、実験終了後、各ラットを屠殺し、採血後、内臓、脂肪及び消化管を切除し、ラット重量(大部分は骨と筋肉と皮膚から構成される、以下「乾燥前重量」という)を測定し、その後1週間70deg Cで乾燥し、その重量(以下「乾燥後重量」という)を測定し、上記乾燥前重量より乾燥後重量を差し引いた値を体内に蓄積された水分量として、これを乾燥前重量で除した値を体中水分率として求めた。

[0066]

更に、採血した血液(血清)について、イオン電極法により血清ナトリウム、カリウム及びクロールイオン濃度を測定した。

[0067]

各測定値は、分散分析後、Dunnett-Two Tail法により統計処理し、検定した。

[0068]

得られた結果(平均±S.E.)を、下記図1(体重変動)、図2(体中水分率)及び表1(血清ナトリウム、カリウム及びクロールイオン濃度)に示す。

[0069]

各図において、(1)は対照群(n=8)を、(2)は供試薬剤の300mg/回投与実験群(n=7)を、(3)は参考群(n=6)をそれぞれ示し、また図中、黒星印は上記統計処理による対照群(1)に対するp<0.01を示す。

[0070]

【表1】

[0064]

In above-mentioned experiment , (Before suspension prescribing) weight before experiment of the rat of each group and after experiment ending (After final administration in afternoon of 3 rd day at o'clock of 2 beforedissecting) weight was measuredrespectively.

In addition, moisture content in body was measured due to method below.

[0065]

Namely, after experiment ending, slaughter to do each rat , after the blood drawing , to excise internal organs , fat and alimentary canal , to measure rat weight (major portion configuration is done from bone and muscle and skin ,below "Before drying weight " with you call),after that dry with 1 week 70deg C, to measure weight (Below "After drying weight " with you call),before description above drying after drying value which deducts the weight as water content which compilation makes inside the body from weight , It sought value which before drying divides this with weight as moisture content in body.

[0066]

Furthermore, blood serum sodium , potassium and chloro ion concentration were measured concerning the blood (blood serum) which blood drawing is done, due to ion electrode method .

[0067]

statistical treatment it did each measured value , after analysis of variance , with Dunnett-TwoTail method, the calibration did.

[0068]

Result (Average +/-S.E.) which it acquires, below-mentioned Figure 1 (weight variation) , the Figure 2 (moisture content in body) and is shown in Table 1 (blood serum sodium , potassium and chloro ion concentration).

[0069]

In each figure, as for (1) control group (n=8) , as for (2) 300 mg / time dosage experiment group (n=7) of test chemical , as for (3) referencegroup (n=6) is respectively shown, in addition in the diagram , black star shows p<0.01 for control group (1) with above-mentioned statistical treatment .

[0070]

[Table 1]

群	N a ⁺ (mEq/1)	K ⁺ (mEq/1)	C l ⁻ (mEq/1)
(1)	116.429±0.972	9.557±0.806	75.571±1.270
(2)	140.857±1.471**	6.071±0.253**	82.857±1.405**
(3)	141.500±0.619**	5.400±0.190**	101.167±0.749**

**は対照群(1)に対する $p < 0.01$ を示す。

[0071]

上記結果より次のことが明らかである。

[0072]

即ち、図1より、対照群(1)では平均約30gの体重増加が認められたが、本発明の供試薬剤300mg/回投与実験群(2)の体重増加は平均約10gであり、これは参考群(3)と略々同等であることが判る。

[0073]

図2によれば、対照群(1)の体中水分率は平均0.709であるのに対して、供試薬剤300mg/回投与実験群(2)のそれは平均0.691であり、これは対照群に比して有意($p<0.01$)に体中水分の蓄積を抑制したことが明らかである。)

[0074]

また、表1によれば、腎臓摘出によって、血清カリウム濃度は正常ラットに比して有意に高値を示す一方、血清ナトリウム及びクロール濃度は有意に低値を示すことが判る(参考群(3)と対照群(1)との対比)。

[0075]

しかしに、本発明に係わる供試薬剤300mg/回

[0071]

Following is clearer than above-mentioned result.

[0072]

Namely, from Figure 1, with control group (1) it could recognize weight gain of even approximately 30 g, but as for weight gain of test chemical 300mg / time dosage experiment group (2) of this invention with even approximately 10 g, as for this reference group (3) with abbreviation * it understands that it is equal.

[0073]

According to Figure 2, as for moisture content in body of control group (1) as for that of test chemical 300mg / time dosage experiment group (2) with averaged 0.691, as for this comparing to control group, it is clear vis-a-vis 0.709 being even, to control compilation of moisture in body in the significant ($p<0.01$).)

[0074]

In addition, according to Table 1, with kidney avulsion, as for blood serum potassium concentration comparing to normal rat, although it shows high value significantly as for blood serum sodium and chloro concentration it understands that the basal level is shown significantly, (Reference group (3) with control group (1) with contrast).

[0075]

Therefore, with test chemical 300mg / time dosage

投与実験群(2)では、上記対照群(1)に見られる血清カリウム濃度の著名な上昇及び血清ナトリウム濃度の低下を、顕著に抑制できることが明らかである。

【0076】

【薬理試験例2】8週齢のウイスター(Wister)系雄性ラット(日本チャーロスリバーコーポレーション製)を1群8匹(各ラットの体重により群分けした)用い、1日目の午後に全ラットにつき腎臓全摘出手術を行なった。

即ち、ネンブタール麻酔下でラットの両背側面を除毛し、肋骨端で腹壁を背腹切開した。

脂肪組織に包まれた腎臓を引き出し、腎動脈、腎静脈尿管を結紮した後、腎臓を切除し、腹壁と皮膚の切開部を縫合した。

【0077】

供試薬剤として、ポリアクリル酸ナトリウム(食品添加物グレード、ワコ社製、以下「ポリマーJ」とする)、ポリマーB、C、D及びEのそれぞれを、市販のシソ油に懸濁させ、250mg/ml及び100mg/mlの投与液を作成した。

一回の投与量は1mlとした。

投与は1日目の午後9時、2日目の午前9時及び午後9時の合計3回、それぞれ水15ml、次いで上記供試薬剤の懸濁液1mlを胃ゾンテを用いて経口的に実施した。

最終投与後、各ラット屠殺し、採血後、解剖した(実験群)。

【0078】

また上記供試薬剤の懸濁液に代えて供試薬剤を含まないシソ油のみ1mlと水15mlとを、同様にして投与した上記腎臓摘出手術ラットからなる対照群を作成した。

【0079】

尚、参考群として、上記腎臓摘出手術に代えて、腹壁を切開後、腎臓摘出手術を行なうことなく切開部を縫合したラットについて、上記と同様に吸水制限を行なった群(参考I群)及び水を自由攝取させた群(参考II群)を設けた。

experiment group (2) which relates to this invention , it is clear to be able to control decrease of prominentrise and blood serum sodium concentration of blood serum potassium concentration which is seen in above-mentioned control group (1), remarkably.

【0076】

{pharmacological test Example 2 } Wistar (Wister) male rat (Japan [chaurusuriba] corporation product) of 8 weeks old was used 1 set 8animals (Group you divided due to weight of each rat), in the afternoon of 1 st day kidney all avulsion surgery was done concerning all rat .

Namely, both backside side of rat depilation was done under the Nembutal narcotic , abdominal wall spine fore-edge incision was done in rib edge.

kidney which was wrapped in fat tissue after ligation doing the drawer , renal artery , kidney vein ureter , kidney was excised, incision of abdominal wall and skin wasdone suture .

【0077】

As test chemical , sodium polyacrylate (Below food additive grade , Wako supplied , "polymer J " with it does), suspension designating each one of the polymer B, C , D and E, as commercial perilla oil , it drew up dosage liquid of 250 mg/ml and 100 mg/ml .

one-time dose made 1 ml .

Dosage in afternoon of 1 st day o'clock of 9, morning of 2 nd day o'clock of 9 and in afternoon total thrice , respective water 15 ml , of o'clock of 9 next executed suspension 1ml of above-mentioned test chemical in oral making use of stomach [zonte].

After final administration , each rat slaughter it did, after blood drawing , dissected (experiment group).

【0078】

In addition replacing to suspension of above-mentioned test chemical , it drew up control group which consists of above-mentioned kidney avulsion rat which it prescribes only perilla oil which does not include test chemical 1 ml and water 15 ml , in same way .

【0079】

Furthermore replacing to above-mentioned kidney avulsion surgery as referencegroup, group which restricted in same way as description above absorbed water concerning rat which suture does incision abdominal wall after incision , without doing kidney avulsion , (Reference Class I) and it provided group(Reference Class II) which free uptake does water.

【0080】

実験期間中、各群のラットには自由摂餌させたが、摂水量は上記経口投与による負荷量のみとした。

【0081】

上記実験において、各群のラットの実験前(懸濁液投与前)体重及び実験終了後(3日目の午前9時における解剖前)体重をそれぞれ測定した。

また、体中水分率を以下の方針により測定した。

【0082】

即ち、実験終了後、各ラットを屠殺し、採血後、内臓、脂肪及び消化管を切除し、ラット重量(大部分は骨と筋肉と皮膚から構成される、以下「乾燥前重量」という)を測定し、その後1週間70deg Cで乾燥し、その重量(以下「乾燥後重量」という)を測定し、上記乾燥前重量より乾燥後重量を差し引いた値を体内に蓄積された水分量として、これを乾燥前重量で除した値を体中水分率として求めた。

【0083】

更に、採血した血液(血清)について、イオン電極法により血清ナトリウム、カリウム、クロール及びマグネシウムイオン濃度を測定した。

【0084】

血漿については、強酸性陽イオン交換樹脂で分離したグアニジノ化合物をアルカリ性下でニンヒドリンと反応させ、得られた蛍光強度を測定することにより、各グアニジノ化合物を定量した[Hiraga, Y. et al., J. Chromatography, 226, 43-51 (1981) : 佐々木ら、日本臨床、47, 1989 増刊号、397-401 (1989)]。

【0085】

各測定値は、分散分析後、Dunnett-Two Tail法により統計処理し、検定した。

【0086】

得られた結果(平均±S.D.)を、図3(体重変化量)、図4(体中水分率)、表2(血清カリウム及びマグネシウムイオン濃度)及び図5(血中グアニジノ化合物濃度)に示す。

【0080】

In experiment period , free taking the bait it did to rat of each group, butOsamu water amount made only load with above-mentioned oral dosage .

【0081】

In above-mentioned experiment , (Before suspension prescribing) weight before experiment of the rat of each group and after experiment ending (Before dissecting morning of 3 rd day at o'clock of 9) weight was measuredrespectively.

In addition, moisture content in body was measured due to method below.

【0082】

Namely, after experiment ending, slaughter to do each rat , after the blood drawing , to excise internal organs , fat and alimentary canal , to measure rat weight (major portion configuration is done from bone and muscle and skin ,below "Before drying weight " with you call),after that dry with 1 week 70deg C, to measure weight (Below "After drying weight " with you call),before description above drying after drying value which deducts the weight as water content which compilation makes inside the body from weight , It sought value which before drying divides this with weight as moisture content in body.

【0083】

Furthermore, blood serum sodium , potassium , chloro and magnesium ion concentration were measured concerning the blood (blood serum) which blood drawing is done, due to ion electrode method .

【0084】

Concerning blood plasma , quantification it did each guanidino compound , by measuring the fluorescence intensity which reacting with ninhydrin under alkalinity , acquires the guanidino compound which is separated with strongly acidic cation exchange resin , {Hiraga, Y.etal., J.Chromatography, 226, 43-51 (1981);Sasaki and others, Japanese Journal of Clinical Medicine (0047 - 1852), 47 and 1989 supplement , 397-401 (1989) }.

【0085】

statistical treatment it did each measured value , after analysis of variance , with Dunnett-TwoTail method, the calibration did.

【0086】

Result (Average +/-S.D.) which it acquires, Figure 3 (weight change in amount) ,Figure 4 (moisture content in body) , Table 2 (blood serum potassium and magnesium ion concentration) and is shown in Figure 5 (blood guanidino

ジノ化合物濃度)に示す。

【0087】

各図及び表において、(1)は参考Ⅰ群を、(2)は参考Ⅱ群を、(3)は対照群を、(4)はポリマーJ 投与実験群を、(5)はポリマーB 投与実験群を、(6)はポリマーC 投与実験群を、(7)はポリマーE 投与実験群を、(8)はポリマーD 投与実験群をそれぞれ示す。

【0088】

また、図3及び図5の各実験群における白抜き棒グラフは、供試薬剤 100mg/ml 投与の場合を、黒塗り棒グラフは、供試薬剤 250mg/ml 投与の場合を示し、図4の結果は、供試薬剤 250mg/ml 投与の結果である。

【0089】

星印は統計処理による対照群(3)に対する $p < 0.05$ を示す。

【0090】

【表2】

compound concentration).

【0087】

In each figure and chart, as for (1) reference Class I , as for (2) reference Class II , as for (3) control group , as for (4) polymer J dosage experiment group, as for (5) polymer B dosage experiment group, as for (6) polymer C dosage experiment group, as for (7) the polymer E dosage experiment group, as for (8) polymer D dosage experiment group is shown respectively.

【0088】

In addition, as for white-out bar graph in each experiment group of Figure 3 and the Figure 5 , in case of test chemical 100mg/ml dosage, as for black bar graph , case of test chemical 250mg/ml dosage is shown, result of Figure 4 is result of test chemical 250mg/ml dosage.

【0089】

star shows $p < 0.05$ for control group (3) with statistical treatment .

【0090】

【Table 2】

群	$K^+ (mEq/l)$
(1)	6. 18 ± 0. 57
(2)	5. 63 ± 0. 21 *
(3)	8. 79 ± 1. 77
(4)	7. 16 ± 0. 98
(5)	6. 73 ± 0. 87 *
(6)	6. 31 ± 1. 00 *

*は対照群(3)に対する $p < 0.05$ を示す。

【0091】

上記結果より次のことが明らかである。

【0092】

即ち、図3より、対照群(3)では平均約25gの体重増加が認められたのに対して、本発明供試薬剤250mg投与の実験群(4)、(5)及び(6)における体重増加は、10~15g程度であり、対照群(3)と比較して統計学的に有意($p < 0.05$)な差が認めら

【0091】

Following is clearer than above-mentioned result.

【0092】

Namely, from Figure 3, with control group (3) vis-a-vis being able to recognize weight gain of even approximately 25 g, experiment group of this invention test chemical 250mg dosage (4), as for weight gain in (5) and (6), at 10-15 g extent, it could recognize significant ($p < 0.05$) difference in

れた。)

[0093]

図4によれば、対照群(3)の体中水分率は、平均0.710であったのに対して、本発明供試薬剤250mg投与実験群(4)、(5)、(6)及び(8)では、対照群(3)に比して有意($p<0.05$)に体中水分の蓄積を抑制したことが明らかである。尚、ポリマーE投与の実験群(7)については、統計学的有意差は認められないものの、体中水分の蓄積は抑制される傾向のあることが明らかである。)

[0094]

表2によれば、腎臓摘出によって、血清カリウムイオン濃度は、正常ラット(参考群)に比して高値を示すことが確認された(対照群参照)。

これに対して、本発明供試薬剤 250mg/ml 投与の実験群(4)、(5)及び(6)では、上記対照群に認められるような血清カリウムイオンの著明な上昇は認められず、有意($p<0.05$)に低値を示すこと、即ち、カリウムイオン濃度の上昇を顕著に抑制できることが判る。)

[0095]

更に、図5によれば、参考I群及び参考II群における血中グアニジノ化合物(グアニジノ酸(GBA)、グアニジノプロピオ酸(GPA)及びメチルグアニジン(MG))濃度は、いずれも検出限界値以下であるのに対して、腎臓全摘出によれば、之等のグアニジノ化合物濃度が顕著に上昇し、血中に貯留していく(対照群(3)参照)。

[0096]

本発明に係る供試薬剤の250mg投与実験群(4)、(5)、(6)、(7)及び(8)では、上記対照群(3)に見られる血中グアニジノ化合物濃度の著明な上昇(血中への貯留)を、抑制できることが明らかとなった。

【図面の簡単な説明】

【図1】

薬理試験例1に従い測定された供試動物の体重変化量を示すグラフである。

【図2】

薬理試験例1に従い測定された供試動物の体中水分率を示すグラフである。

the statistical control group (3) with by comparison.)

[0093]

According to Figure 4 , as for moisture content in body of control group (3),this invention test chemical 250mg dosage experiment group (4), (5), (6) and with (8), comparing to control group (3), it is clear vis-a-vis 0.710 being even, to control the compilation of moisture in body in significant ($p<0.05$). Furthermore as for statistical significant difference although it is not recognized, as for the compilation of moisture in body it is clear concerning experiment group(7) of polymer E dosage, to have tendency which is controled.)

[0094]

According to Table 2 , with kidney avulsion , as for blood serum potassium ion concentration , comparing tonormal rat (Reference group), it was verified (control group reference) that it shows high value .

Vis-a-vis this, experiment group of this invention test chemical 250mg/ml dosage (4), with (5) and (6), remarkable rise of kind of blood serum potassium ion which is recognized in theabove-mentioned control group is not recognized, shows basal level in thesignificant ($p<0.05$), namely, it understands that rise of potassium ion concentration can becontrolled remarkably .)

[0095]

guanidino butanoic acid (GBA) , guanidino propanoic acid (GPA) and as for methyl guanidine (MG) concentration , in each casevis-a-vis being below detection limit , according to kidney all avulsion , theltru or other guanidino compound concentration rises remarkably, stores in blood (control group (3) reference). Furthermore, according to Figure 5 , reference Class I and blood guanidino compound in reference Class II

[0096]

250 mg dosage experiment groups of test chemical which relates to this invention (4), (5), (6), (7) and with (8), it became clear to be able to controlremarkable rise (Storage to blood) of blood guanidino compound concentration which is seen in theabove-mentioned control group (3).

[Brief Explanation of the Drawing (s)]

[Figure 1]

It is a graph which shows weight change in amount of test animal which wasmeasured in accordance with pharmacological test Example 1 .

[Figure 2]

It is a graph which moisture content in body of test animal which wasmeasured in accordance with pharmacological test Example 1 shown

【図3】

薬理試験例 2 に従い測定された供試動物の体重変化量を示すグラフである。

Example 1 shows.

[Figure 3]

It is a graph which shows weight change in amount of test animal which was measured in accordance with pharmacological test Example 2 .

【図4】

薬理試験例 2 に従い測定された供試動物の体内水分率を示すグラフである。

[Figure 4]

It is a graph which moisture content in body of test animal which was measured in accordance with pharmacological test Example 2 shows.

【図5】

薬理試験例 2 に従い測定された供試動物の血中グアニジノ化合物濃度を示すグラフである。

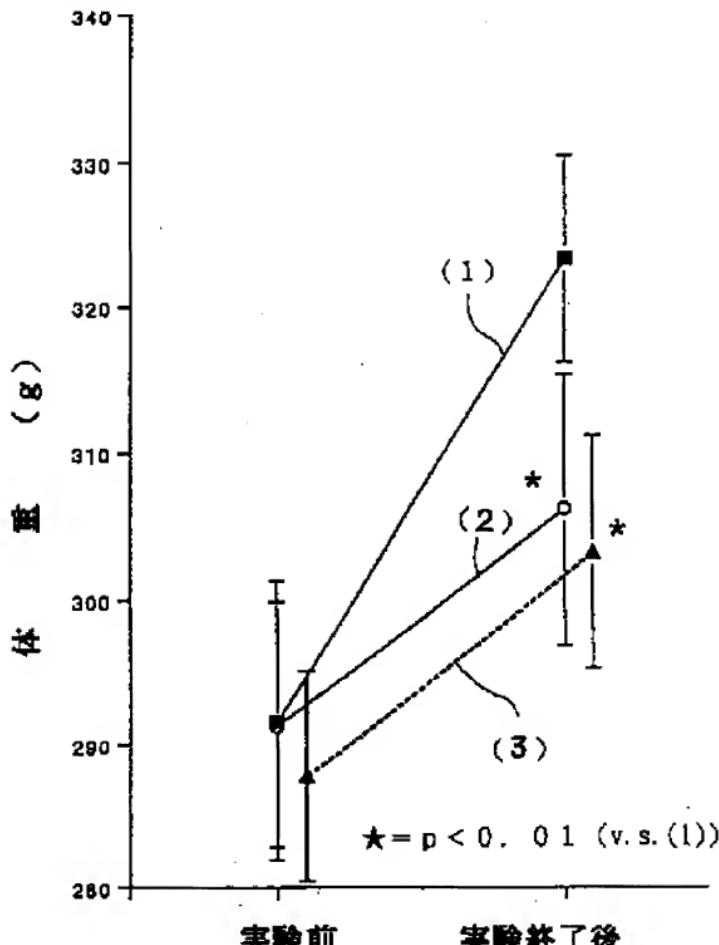
[Figure 5]

It is a graph which shows blood guanidino compound concentration of test animal which was measured in accordance with pharmacological test Example 2 .

Drawings

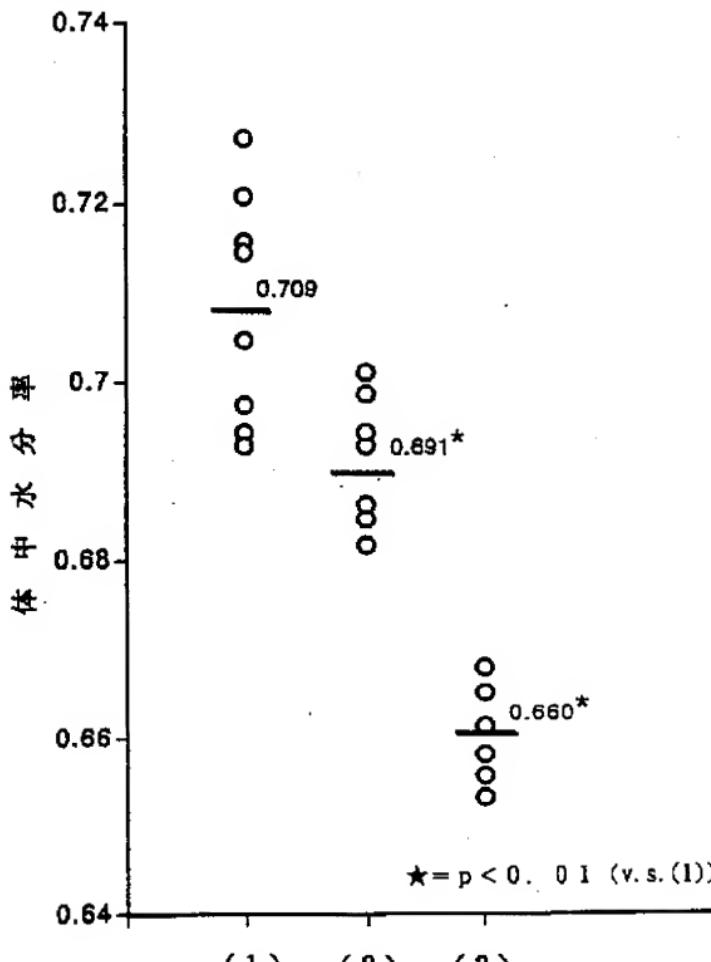
【図1】

[Figure 1]



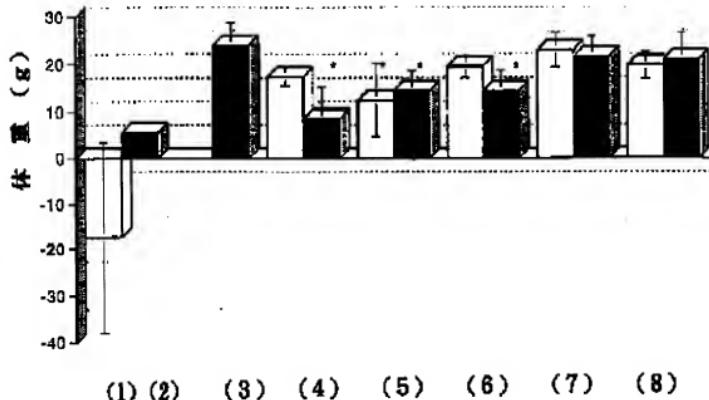
【図2】

[Figure 2]



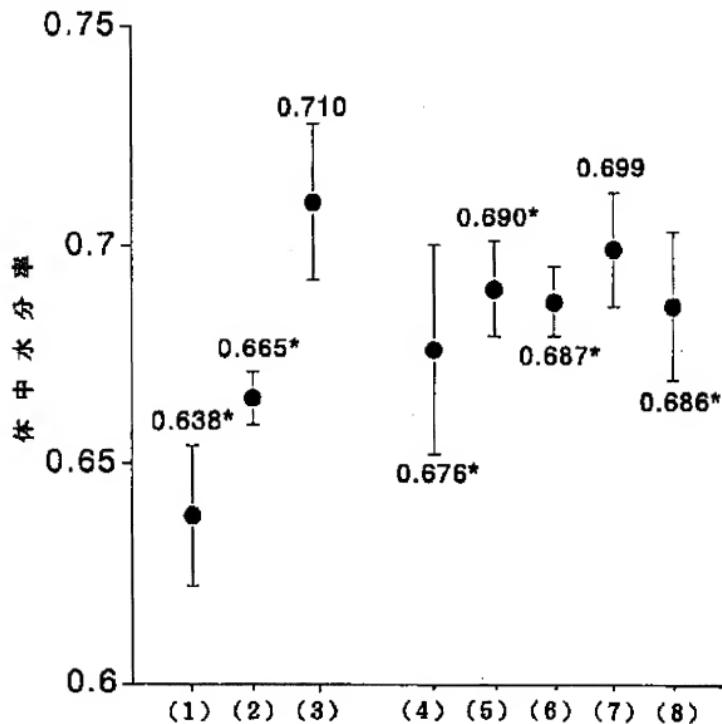
[図3]

[Figure 3]



[図4]

[Figure 4]



[図5]

[Figure 5]

